Höhere Homologe

der

synthetischen Pyridine und Piperidine.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doctorwürde

vorgelegt der

hohen philosophischen Facultät

der

Universität Basel

von

Alphons Jaeckle

von Basel.

BASEL

Buchdruckerei von Franz Wittmer

1888.

Höhere Homologe

der

synthetischen Pyridine und Piperidine.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doctorwürde

vorgelegt der

hohen philosophischen Facultät

der

Universität Basel

von

Alphons Jaeckle

von Basel.

BASEL

Buchdruckerei von Franz Wittmer

1888.

Vorliegende Arbeit wurde vom Oktober 1886 bis zum Dezember 1887 im analytischen Laboratorium des Eidg. Polytechnikums in Zürich ausgeführt.

An dieser Stelle sei mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. ***A. Hantzsch,*** auf dessen Veranlassung diese Untersuchung unternommen wurde, meinen wärmsten Dank auszusprechen für die Anregung und werthvolle Unterstützung, die er mir während der Ausführung dieser Arbeit in reichstem Maasse zu Theil werden liess.

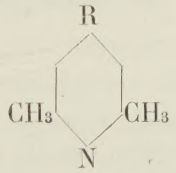
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548826_0068

Ueber höhere Homologe der synthetischen Pyridine und Piperidine.

Durch Einwirkung von gewöhnlichem Aldehydammoniak auf Acetessigäther erhält man bekanntlich nach A. Hantzsch zuerst Collidinhydrodicarbonsäureäther, durch dessen Oxydation Collidindicarbonsäureäther und schliesslich aus letzterem ein Collidin, welches nachgewiesener Maassen das symmetrische Trimethylpyridin darstellt. [1])

Diese für das Aldehydammoniak geltende Synthese lässt sich durch Anwendung anderer Aldehyde verallgemeinern und so zur Darstellung von homologen Körpern, resp. symmetrischen Pyridinbasen der Form



[1]) Annalen d. Chemie 215, pag. 1—82.

verwerthen, welche das in dem Aldehyd enthaltene Kohlenstoffradical R in der γ-Stellung enthalten. So wurden von Engelmann aus Propylaldehyd und Valeral symmetrisches Parvolin und Isobutyllutidin, aus Isobutylaldehyd $\alpha\alpha'$-Lutidin und dessen Derivate [1], von Schiff und Puliti [2], sowie von Epstein [3]) und von Bally [4]) aus Furfurol, Zimmtaldehyd und Benzaldehyd die entsprechenden Pyridinderivate mit einem aromatischen Radical isolirt, und nitrirte Abkömmlinge von R. Lepetit [5]) aus den Nitrobenzaldehyden, vorzüglich aus der Metaverbindung, beschrieben.

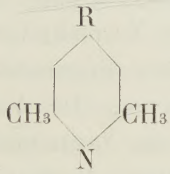
Vorliegende Arbeit bezweckt einmal, die homologe Reihe dieser Körper mit steigenden Alkylen in der γ-Stellung zu vervollständigen; sodann diese synthetischen Pyridinbasen überhaupt in eine entsprechende homologe Reihe der Piperidine überzuführen; endlich, den Einfluss der Vergrösserung der Alkoholradicale auf die Eigenschaften dieser symmetrischen Alkylpiperidine im Allgemeinen und auf ihre physiologischen Wirkungen im Besondern zu constatiren; und letztere mit denen des Coniins, welches ja als α-Propylpiperidin in naher Beziehung zu denselben steht, zu vergleichen.

---

[1]) Annalen d. Chemie 231, pag. 37—71.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 16, pag. 1607.
[3]) Annalen d. Chemie 231, pag. 1—36.
[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 20, pag. 2590.
[5]) Daselbst 20, pag. 1338, 2397.

I.

Symmetrische Pyridine der Formel



Dieser Reihe ist als einfachstes Glied für den Fall R = H, auch das $\alpha\alpha'$-Lutidin zuzuzählen, als dessen γ-Alkylhomologe die übrigen Basen erscheinen. Die Gruppe umfasst somit nach obigem folgende Glieder:

1) Ein Lutidin C_7H_9N = Dimethylpyridin oder $\alpha\alpha'$-Lutidin.
2) Ein Collidin $C_8H_{11}N$ = symmetrisches Trimethylpyridin oder γ-Methyl-$\alpha\alpha'$-lutidin.
3) Ein Parvolin $C_9H_{13}N$ = symmetrisches Dimethyläthylpyridin oder γ-Aethyl-$\alpha\alpha'$-lutidin.
4) Ein Rubidin $C_{11}H_{17}N$ = symmetrisches Dimethylisobutylpyridin oder γ-Isobutyl-$\alpha\alpha'$-lutidin.

Es fehlte somit noch von den niederen Gliedern vor allem das aus Normalbutylaldehyd zu erhaltende

Normalpropyllutidin und Derivate.

Das Verhalten des Normalbutylaldehyds bei der Condensation mit Acetessigester und Ammoniak zu studiren musste auch wegen des Vergleichs mit dem des Isobutylaldehyds von Interesse sein; der letztere liefert zwar nach Engelmann Isopropyllutidinhydrodicarbonsäureäther, aber bei dessen Oxydation nicht den er-

warteten Isopropyllutidindicarbonsäureäther, sondern $\alpha\alpha'$-Lutidindicarbonsäureäther, indem durch salpetrige Säure nicht nur die beiden Wasserstoffatome, sondern auch die ganze Isopropylgruppe eliminirt wird. Es fragte sich also, ob der Normalbutylaldehyd sich ebenso verhalte, oder ob diese Eigenschaft speciell nur dem Isobutylaldehyd zukomme. Der Versuch hat die letzte Annahme bestätigt; das Normalpropyl wird nicht zerstört, vielmehr resultiren Derivate des Normalpropyllutidins.

Der hierzu verwendete Normalbutylaldehyd wurde nach der Angabe von G. A. Raupenstrauch[1]) durch Destillation von normalbuttersaurem und ameisensaurem Kalk dargestellt und als eine zwischen 70—80° siedende Flüssigkeit erhalten.

n-Propyllutidinhydrodicarbonsäureäther,

$$C_3H_7 . C_5N\begin{matrix}(CH_3)_2\\(COOC_2H_5)_2\end{matrix}, H_2.$$

Condensirt man 1 Mol. Normalbutylaldehyd mit 2 Mol. Acetessigester und 1 Mol. Ammoniak, so erhält man Normalpropyllutidinhydrodicarbonsäureäther in vorzüglicher Ausbeute. Statt alkoholisches Ammoniak anzuwenden, leitet man zweckmässig trockenes Ammoniakgas bis zur erforderlichen Gewichtszunahme in die berechnete Menge Acetessigäther, setzt absoluten Alkohol hinzu, bis sich das ausgeschiedene Wasser eben löst und giebt dann langsam die gewogene Menge Butylaldehyd zu. Die Flüssigkeit erwärmt sich stark, färbt

[1]) Wiener Monatshefte 1887, S. 109.

sich gelb und trübt sich unter Ausscheidung von Wasser. Das Reactionsproduct, ein gelbes dickes Oel, scheidet sich beim Eingiessen in Wasser und kräftigem Umrühren sofort krystallinisch ab. Abgesogen und in Aether aufgenommen wird es in ätherischer Lösung nach einander mit Natronlauge, Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach zweimaligem Umkrystallisiren aus heissem Alkohol erhält man den Hydroäther rein in gelblich-weissen Prismen, welche in Alkohol und Aether leicht löslich sind und bei 118° schmelzen.

Die Elementaranalyse ergab hier wie bei manchen analogen Hydroäthern trotz langsamen Verbrennens nicht ganz scharfe Resultate.

0,1812 gr gaben 0,4279 gr Kohlensäure und 0,1400 gr Wasser.

	Berechnet für $C_{16}H_{25}NO_4$	Gefunden
C	65,08 pct.	64,41 pct.
H	8,47 »	8,58 »

n-Propyllutidindicarbonsäureäther,

$$C_3H_7 . C_5N\begin{matrix}(CH_3)_2\\(COOC_2H_5)_2\end{matrix}.$$

Die Oxydation des Hydroäthers zu dem echten Pyridinderivat geht sehr leicht und im Gegensatz zum Isopropylderivat ganz glatt vor sich. Man überschichtet den Hydroäther mit Alkohol und leitet so lange salpetrige Säure ein, bis eine herausgenommene Probe nach dem Verdunsten des Alkohols in Salzsäure bis auf eine geringe Trübung löslich ist. Zur Entfernung

dieser anhaftenden Verunreinigungen verdampft man den überschüssigen Alkohol, fügt Salzsäure hinzu und entfernt die darin unlöslichen Producte durch Ausschütteln mit Aether. Der alsdann durch Natronlauge freigemachte Ester bildet nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Kaliumcarbonat ein schwach gelb gefärbtes, dickes Oel, das unter 714,5 mm Druck bei 308° siedet. Seine Zusammensetzung wurde durch die Analyse des Platinsalzes bestätigt.

Platindoppelsalz, $(C_{16}H_{23}NO_4)_2H_2PtCl_6$. — Versetzt man die salzsaure Lösung des Esters mit alkoholischem Platinchlorid, so krystallisirt nach einigem Stehen das Platinsalz in schön orangefarbenen Prismen, welche unter dem Mikroscop deutlich die Combination von Prisma mit Pyramide und Basisfläche zeigen. Es schmilzt bei 187°.

0,1903 gr bei 120° getrockneter Substanz gaben 0,0368 gr Pt.

	Berechnet für $(C_{16}H_{23}NO_4)_2H_2PtCl_6$	Gefunden
Pt	19,49 pct.	19,34 pct.

n-Propyllutidindicarbonsäure,

$$C_3H_7 . C_5N\begin{matrix}(CH_3)_2\\(COOH)_2\end{matrix}.$$

Der Propyllutidindicarbonsäureäther wird durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge nur theilweise, d. i. vorwiegend nur zur Aethersäure verseift; man ist daher genöthigt, nach der Angabe von Engelmann[1]),

[1]) Engelmann, Annalen der Chemie 231, 37 bis 71.

die Verseifung mit wässerigem Kali zu Ende zu führen, indem man das mit alkoholischem Kali bis zur Wasserlöslichkeit gebrachte Verseifungsprodukt zur Trockene verdampft, Wasser zufügt und noch einige Zeit von neuem zum Sieden erhitzt. Zur Abstumpfung des überschüssigen Kalis leitet man Kohlensäure ein, dampft zur Trockene und entzieht das Kalisalz der Propyllutidindicarbonsäure dem zurückbleibenden Kaliumcarbonat durch absoluten Alkohol. Der abgedampfte alkoholische Extract wird am zweckmässigsten durch Fällen seiner verdünnten wässerigen Lösung mit Silbernitrat in das Silbersalz verwandelt. Nach der Zersetzung des letzteren durch Schwefelwasserstoff krystallisirt beim Eindampfen der vom Schwefelsilber abfiltrirten Lösung die freie Propyllutidindicarbonsäure in farblosen, dicken, stark lichtbrechenden Prismen.

Die Propyllutidindicarbonsäure löst sich sehr leicht in heissem, weniger in kaltem Wasser, bindet alsdann 1 Mol. Wasser und schmilzt in diesem Zustande bei 211 bis 212°, wasserfrei aber erst bei 247°.

0,3366 gr lufttrockene Substanz verloren bei 125° 0,0240 gr Wasser.

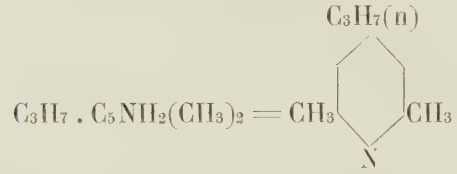
	Berechnet für $C_{12}H_{15}NO_4 + H_2O$	Gefunden
H_2O	7,03 pct.	7,13 pct.

0,1996 gr bei 125° getrocknete Substanz gaben bei 20° und 719,5 mm Druck 11,2 cbcm feuchten Stickstoff.

	Berechnet für $C_{12}H_{15}NO_4$	Gefunden
N	5,90 pct.	6,07 pct.

Das propyllutidindicarbonsaure Kali fällt aus Eisenchlorid, Zinksulfat und Cadmiumsulfat sofort voluminöse, aus Quecksilberoxydul und Silbernitrat weisse feine krystallinische Niederschläge. Bleiacetat erzeugt eine weisse, Kupfersulfat eine blaue, flockige Fällung. Nickelsulfat und Quecksilberchlorid werden nicht verändert.

Normal-Propyllutidin,



Durch vorsichtiges Erhitzen eines Gemenges von einem Theil rohem propyllutidindicarbonsaurem Kali und 2 Th. Kalk mit leuchtender Flamme erhält man ein braunes, auf dem zugleich übergegangenen Wasser schwimmendes Destillat. Die Säure zerfällt glatt in Kohlendioxyd und die entsprechende Pyridinbase:

$$C_{12}H_{15}NO_4 = 2\,CO_2 + C_{10}H_{15}N.$$

Zur Reinigung löst man das Product in Salzsäure, filtrirt von geringen Mengen unlöslicher Schmieren ab, macht alkalisch und trocknet das abgeschiedene Oel in ätherischer Verdünnung mit festem Kali. Nach dem Abdestilliren des Aethers siedet die Base nach wiederholter Destillation über Natrium unter 718 mm Druck zwischen 193 und 196°.

Das Propyllutidin ist eine farblose Flüssigkeit von Pyridingeruch, giebt ein schön krystallisirtes Chlor-

hydrat, und aus der Lösung desselben nach dem Versetzen mit alkoholischem Platinchlorid ein

Platindoppelsalz, $(C_{10}H_{15}N)_2H_2PtCl_6$, in orangefarbenen Spiessen vom Schmelzpunkt 185°.

0,1692 gr gaben 0,0464 gr Platin.

	Berechnet für $(C_{10}H_{15}N)_2H_2PtCl_6$	Gefunden
Pt	27,73 pct.	27,43 pct.

Das Propyllutidin ist im Wasser wenig löslich; seine verdünnt alkoholische Lösung gibt mit vielen Metallsalzen Niederschläge, so mit Quecksilberchlorid und Zinksulfat eine weisse, mit Kupfersulfat eine grünblaue Fällung, mit Silbernitrat eine in langen haarformigen Krystallen ausfallende Silberverbindung und, was am charakteristischsten ist, mit Mercuronitrat einen dicken, strohgelben Niederschlag. Eisenchlorid und Mangansulfat bleiben unverändert.

Diesem Propyllutidin isomer ist das von Thenins im Steinkohlenther aufgefundene Coridin, falls dasselbe nicht überhaupt bei erneuter Untersuchung seine einheitliche Natur einbüssen wird.

Von *Butyllutidinen* ist nur das von Engelmann aus Valeral erhaltene Isobutyllutidin bekannt. Bei der Schwierigkeit der Beschaffung des isomeren Normal-Pentylaldehyds verzichtete ich auf die Darstellung des *Normal-Butyllutidins* und aus dem entsprechenden Grunde auch auf diejenige von *Pentyllutidin* aus Normal-Hexylaldehyd; dafür wurde sogleich, unter Anwendung des leicht zu beschaffenden Oenanthols, zur Darstellung von Hexyllutidinderivaten geschritten.

Normal-Hexyllutidin und Derivate

bieten als die bisher höchst molecularen Homologen der in Rede stehenden Gruppen einiges Interesse dar. Es lassen sich an denselben alle bezüglichen Reactionen ebenfalls noch durchführen, sie verlaufen aber, wie zu erwarten, viel träger und die Reinigung der entstehenden Producte ist auch mit grösseren Schwierigkeiten verbunden.

Hexyllutidinhydrodicarbonsäureäther,

$$C_6H_{13} \cdot C_5N\begin{matrix}(CH_3)_2\\(COOC_2H_5)_2\end{matrix}, H_2.$$

Condensirt man auf die beim Butylaldehyd angegebene Weise Oenanthol, Acetessigester und Ammoniak, so erhält man etwa 60 pC. der theoretischen Ausbeute an rohem Hexyllutidinhydrodicarbonsäureäther. Derselbe ist indess schwierig zu reinigen. Giesst man das Reactionsproduct in Wasser oder Salzsäure und rührt längere Zeit kräftig mit dem Glasstab um, so erstarrt der Hydroäther dennoch nicht, sondern setzt sich nur als zähe, dicke Masse zu Boden. Wird die letztere in ätherischer Lösung mit verdünnter Säure, hierauf mit Alkali und Wasser gewaschen, so zeigt die Lösung beim Eindampfen, wohl in Folge der leichten Löslichkeit des Hydroesters in Aether, in der Regel die Erscheinung der Uebersättigung und erstarrt erst beim Berühren zu einer gelben, schmierigen Masse, welche selbst durch Abpressen auf der Thonplatte nicht zu reinigen ist. Am besten erhält man aus dieser halbfesten Masse den reinen Hydroäther, wenn man

auf ihre alkoholische Lösung Wasser bis zur eben eintretenden Emulsion spritzt und diese in einem Kältegemisch von Eis und Kochsalz krystallisiren lässt. Durch mehrmaliges Wiederholen dieser allerdings ziemlich verlustreichen Operation erhält man gelbe, bei 54° schmelzende Prismen, welche, mit Ausnahme des Wassers, von allen üblichen Lösungsmitteln sehr leicht aufgenommen werden.

Auch hier sind die Resultate der Elementaranalyse nicht ganz scharf.

0,1143 gr gaben 0,2806 gr CO_2 und 0,0940 gr H_2O.

	Berechnet für $C_{19}H_{31}NO_4$	Gefunden
C	67,65 pct.	66,96 pct.
H	9,20 »	9,13 »

Hexyllutidindicarbonsäureäther,

$$C_6H_{13} \cdot C_5N\begin{matrix}(CH_3)_2\\(COOC_2H_5)_2\end{matrix}.$$

Die Oxydation des Hydroäthers zum echten Pyridinderivat vollzieht sich zwar ziemlich glatt, jedoch mit grosser Trägheit; es ist daher angezeigt, während des Einleitens von salpetriger Säure die Flüssigkeit zu erwärmen. Da zur Oxydation nur der rohe Hydroäther angewandt wurde, so löste sich auch nach vollendeter Oxydation eine herausgenommene Probe, nach dem Verdunsten des Alkohols, nur unvollständig in Salzsäure auf. Die Reinigung wird in gleicher Weise, wie beim n-Propyllutidindicarbonsäureäther angegeben, vorgenommen. Der als gelbbraunes Oel resultirende Aether

bildet mit Mineralsäuren leicht lösliche Salze, welche kaum krystallisirt zu erhalten sind und sich zur Analyse nicht eignen; gut krystallisirt nur das

Platindoppelsalz, $(C_{19}H_{29}NO_4)_2H_2PtCl_6$, welches man durch Versetzen der salzsauren Lösung mit alkoholischem Platinchlorid nach einigem Stehen in hell orangefarbenen, schön glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 141° erhält. Der Platingehalt bestätigte die Zusammensetzung des erwarteten Dicarbonsäureäthers.

0,1305 gr bei 120° getrocknete Substanz gaben 0,0232 gr Pt.

	Berechnet für $(C_{19}H_{29}NO_4)_2H_2PtCl_6$	Gefunden
N	17,97 pct.	17,77 pct.

Hexyllutidindicarbonsäure,

$$C_6H_{13} \cdot C_5N\begin{matrix}(CH_3)_2\\(COOH)_2\end{matrix}.$$

Die Verseifung des Aethers mit alkoholischem Kali liefert auch hier vorwiegend nur das Kalisalz der Aethersäure. Die vollständige Verseifung zur Dicarbonsäure erfolgt erst nach dem Kochen mit wässeriger Kalilauge. Das überschüssig angewandte Kali wird in Carbonat übergeführt; man dampft zur Trockene und zieht das Kalisalz der Dicarbonsäure mit heissem absoluten Alkohol aus, wie beim Propyllutidin angegeben.

Das Kaliumsalz giebt mit den meisten Metallsalzen voluminöse Niederschläge, die beim Kochen dicht werden.

Versuche zur Darstellung der freien Säure wurden sowohl mit dem Silbersalz, als auch mit dem Quecksilber- und Bleisalz angestellt, führten aber beim Eindunsten des Filtrats der Schwefelmetalle immer nur zu einem unerquicklichen, harzigen Product. Die Anwesenheit der Säure wurde daher nur constatirt durch die Analyse des

. *Bleisalzes*, $C_6H_{13} . C_5N\begin{pmatrix}(CH_3)_2\\COO\\COO\end{pmatrix}Pb + 1^1/_2H_2O$,

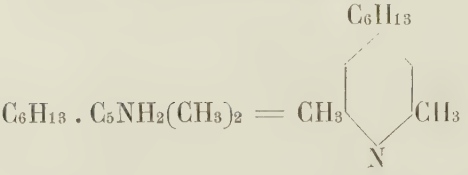
welches durch Fällen des Kalisalzes mit Bleiacetat als gelbes, körniges Pulver erhalten wird.

0,1989 gr lufttrockenes Salz gaben 0,0748 gr Pb und 0,0146 gr H_2O.

	Berechnet für $C_{15}H_{19}NO_4Pb + 1^1/_2H_2O$	Gefunden
Pb	40,50 pct.	40,63 pct.
H_2O	6,87 »	7,33 »

Das hexyllutidindicarbonsaure Kali giebt mit Barium-, Calcium-, Zink-, Quecksilber-, Silber- und Cadmiumsalzen weisse bis gelbe, mit Eisenchlorid rothbraune und mit Kupfersulfat blaugrün gefärbte Niederschläge.

Normal-Hexyllutidin.



Analog der Dicarbonsäure aus Normal-Butylaldehyd liefert auch das rohe Verseifungsproduct dieses Dicarbonsäureäthers bei der trockenen Destillation mit Kalk die entsprechende Base, das Hexyllutidin, als ein braunes, grün fluorescirendes Oel. Reinigt man dasselbe auf die ebenfalls schon beim Propyllutidin angegebene Weise, so enthält sie auch nach mehrmaliger Destillation zufolge mehrerer Analysen immer noch erhebliche Mengen von Wasser; erst beim Erhitzen mit metallischem Natrium und nachheriger directer Destillation wird sie wasserfrei und geht unter 718,5 mm Druck bei 249 bis 251° über. Das so erhaltene Hexyllutidin ist eine wasserhelle, schwach blau fluorescirende Flüssigkeit von nicht unangenehmem, aber doch noch deutlich an Pyridin erinnerndem Geruch.

Die Analyse ergab folgende Resultate:

0,1792 gr Base gaben 0,5375 gr CO_2 und 0,1787 gr H_2O.

	Berechnet für $C_{13}H_{21}N$	Gefunden
C	81,67 pct.	81,80 pct.
H	10,99 »	11,07 »

Das Chlorhydrat ist zerfliesslich; dagegen krystallisirt aus seiner Lösung nach Zusatz von alkoholischem Platinchlorid das

Platindoppelsalz $(C_{13}H_{21}N)_2H_2PtCl_6$ in dicken, orangefarbenen, centimeterlang werdenden Prismen vom Schmelzpunkt 163°, aus Rohbase erhalten aber meist, trotz guten Aussehens, viel tiefer schmolzen. Am leichtesten ist das Salz aus wässerigem Alkohol umzukrystallisiren. Eine Platinbestimmung und Elementaranalyse bestätigten die Zusammensetzung des Salzes nach oben angegebener Formel.

0,1530 gr bei 120° getrockneter Substanz gaben 0,0377 gr Platin.

0,2580 gr gaben 0,3742 gr Kohlensäure und 0,1373 gr Wasser.

	Berechnet für $(C_{13}H_{21}N)_2H_2PtCl_6$	Gefunden
C	39,44 pct.	39,55 pct.
H	5,56 »	5,91 »
Pt	24,81 »	24,64 »

Das *ferrocyanwasserstoffsaure Hexyllutidin* fällt beim Versetzen der salzsauren Base mit Ferrocyankalium als gelbgrünes Krystallpulver aus. Durch Umkrystallisiren aus etwa 50° warmem Wasser erhält man es in schönen, schwach grün gefärbten Prismen, die sich bei einer Temperatur von 65° in wässeriger Lösung unter Bildung von Berlinerblau zersetzen.

0,1541 gr lufttrockene Substanz gaben 0,0272 gr Fe_2O_3.

Berechnet für $(C_{13}H_{21}N)_4H_4FeCy_6$	Gefunden
Fe = 5,72 pct.	Fe = 5,77 pct.

Das *Hexyllutidinpikrat* krystallisirt aus Alkohol in schön gelben Prismen vom Schmelzpunkt 92°. Die alkoholische Lösung des Hexyllutidins gibt mit den meisten Metallsalzen nur Trübungen; nur mit Mercuronitrat erzeugt sie einen reichlichen strohgelben käsigen Niederschlag.

Aehnlich den meisten derartigen Basen [1]) giebt die alkoholische Lösung des Hexyllutidins mit salpetersaurem Silber einen reichlichen Niederschlag einer

Silberverbindung $(C_{13}H_{21}N)_2AgNO_3$, in Form feiner weisser Nadeln, welche in heissem Wasser und Alkohol löslich sind, sich am Licht allmählich schwärzen und einen Schmelzpunkt von 65° zeigen.

Die Silberbestimmung ist im bedeckten Tiegel vorzunehmen, da trotz sorgfältigsten Erhitzens die Substanz leicht verpufft.

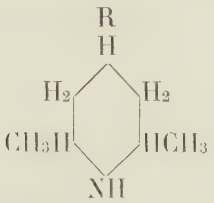
0,1509 gr Substanz gaben 0,0291 gr Ag.

	Berechnet für $(C_{13}H_{21}N)_2AgNO_3$	Gefunden
Ag	19,56 pct.	19,28 pct.

[1]) Epstein, Annalen der Chemie 231, 23.

II.

Symmetrische Piperidine der Formel



Nachdem Ladenburg zuerst das Pyridin durch Einwirkung von Natrium in alkoholischer Lösung zu Piperidin reducirt hat, sind von ihm in Gemeinschaft mit seinen Schülern auch die drei Picoline [1]), α- und γ-Aethylpyridin [2]), $\alpha\alpha'$- und $\alpha\gamma$-Lutidin [3]), sowie das Aldehydcollidin [4]) in die betreffenden Hexahydrüre verwandelt worden.

Somit sind bisher folgende Piperidine bekannt:

α-, β- und γ-Methylpiperidin = Pipecolin.
$\alpha\alpha'$- und $\alpha\gamma$-Dimethylpiperidin = Lupetidin.
α-Methyl- und β'-Aethylpiperidin = Aldehyd-Copellidin.
α-Propylpiperidin = Coniin. [5])
Bally's Phenylpiperidin [6]) und Phenyllupetidin. [7])

Von den symmetrischen Trialkylpyridinen ist bis jetzt noch keines zu Trialkylpiperidin reducirt worden

[1]) α-Pipecolin, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 18, 48; β-Pipecolin, daselbst 18, 911; γ-Pipecolin, daselbst 21, 288.

[2]) α-Aethylpiperidin, daselbst 18, 2693; γ-Aethylpiperidin, daselbst 18, 2694.

[3]) $\alpha\alpha'$-Lupetidin, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 18, 54; $\alpha\gamma$-Lupetidin, daselbst 18, 919.

[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 18, 921; 21, 297.

[5]) Berl. Berichte 19, pag. 2578.

[6]) Daselbst 20, pag. 2590.

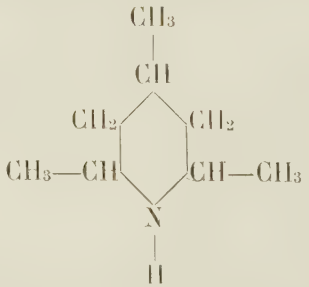
[7]) Daselbst 20, pag. 2592.

und habe ich daher diese Operation mit sämmtlichen theils vorher schon bekannten, theils von mir neu dargestellten symmetrischen Pyridinbasen durchgeführt. Fast überall wurde fast genau nach den Angaben von Ladenburg [1]) gearbeitet.

Die absolut alkoholische Lösung der Pyridinbase wurde bei Siedehitze allmählich mit der $2^1/_2$-fachen Gewichtsmenge metallischen Natriums versetzt und so lange gekocht, bis alles Natrium verschwunden war. Sodann wurde der Alkohol abdestillirt, die Base mit Wasserdampf übergetrieben und die vereinigten Destillate mit Salzsäure eingedampft. Die mit Aetzkali abgeschiedenen und in ätherischer Verdünnung getrockneten Piperidine konnten indess, da sie stets beträchtlich niedriger sieden, als die entsprechenden Pyridine, in den meisten Fällen durch fractionirte Destillation, eventuell über Natrium, hinreichend rein gewonnen werden; nur in einem Falle wurde die Reinigung mittelst der Nitrosoverbindung angewandt.

Symmetrisches Trimethylpiperidin (Copellidin).

$CH_3 . C_5H_7(CH_3)_2NH =$



Auf die eben angegebene Weise aus dem synthetischen Collidin erhalten, geht es bei einem Druck

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 17, 156, 389.

von 721 mm zwischen 145 bis 148° über; es siedet also mehr als 20° niedriger als das zugehörige Pyridin vom Siedepunkt 170 bis 171° und mehr als 15° niedriger als das isomere Piperidin aus Aldehydcollidin vom Siedepunkt 162 bis 164°. Die wasserhelle Flüssigkeit von stark alkalischer Reaction und dem charakteristischen, unangenehmen Geruch der Piperidinbasen ist in Wasser wenig löslich, mit Alkohol und Aether dagegen in jedem Verhältnisse mischbar.

Die Elementaranalyse ergab aus:

0,1790 gr Base 0,4914 gr CO_2 und 0,2130 gr. H_2O.

	Berechnet für $C_8H_{17}N$	Gefunden
C	75,58 pct.	74,87 pct.
H	13,39 »	13,21 »

Das kleine Defizit an Kohlenstoff spricht gerade für die Abwesenheit von Collidin, welches 79% C und 9,9% H verlangt. Der geringe Mindergehalt an Wasserstoff rührt jedenfalls von Spuren von Wasser her. Da, wie schon Hogmann bei Aufstellung der richtigen Coniinformel hervorhob, diese Basen wasserstoffreicher sind, als das nur 11,2% H enthaltende Wasser.

Die Fällungen der wässerig-alkoholischen Lösung der Base mit Metallsalzen sind wenig charakteristisch, nur Mercuronitrat erzeugt hier unter Reduction eine braunschwarze Fällung zum Unterschied vom Collidin, welches sich klar im Salze auflöst. Silbernitrat, mit Collidin eine weisse krystallinische Silberverbindung bildend, giebt hier einen braunschwarzen amorphen Niederschlag.

Die Salze der Base sind in Wasser leicht löslich, krystallisiren aber meist, gleich den meisten Salzen der Piperidinbasen, besser als die der Pyridinreihe.

Das *Chlorhydrat* $(C_8H_{17}N)HCl$ bildet weisse, glänzende Prismen, die nicht hygroskopisch, aber sehr leicht in Wasser und Alkohol löslich sind und bei 230° noch unverändert bleiben.

0,1852 gr getrocknete Substanz gaben 0,1610 gr AgCl, entsprechend 0,0300 gr Cl.

	Berechnet für $(C_8H_{17}N)HCl$	Gefunden
Cl	21,71 pct.	21,65 pct.

Das *bromwasserstoffsaure Salz*, $(C_8H_{17}N)HBr$, besitzt gleiches Aussehen und etwa gleiche Löslichkeit.

0,1354 gr Substanz gaben 0,1706 gr AgBr, entsprechend 0,0524 gr Br.

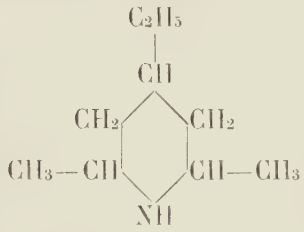
	Berechnet für $(C_8H_{17}N)HBr$	Gefunden
Br	38,46 pct.	38,60 pct.

Das *Nitrat* in weissen Prismen krystallisirend, schmilzt unter Zersetzung bei 172°.

Das *Platinsalz* vom Schmelzpunkt 205° krystallisirt in orangefarbenen, zu Rosetten sich gruppirenden Blättchen, zum Unterschiede vom isomeren Copellidinplatinchlorid aus Aldehydcollidin, welches bei 145 bis 149° schmelzende Nadeln bildet. Die Fällungen des Copellidins ähneln denen des Collidins, nur werden Mercuro- und Silbernitrat von ersterem rasch reducirt.

Symmetrisches Aethyllupetidin (Parpevolin).

$C_2H_5 . C_5H_7(CH_3)_2 . NH$ –



Zu dessen Gewinnung musste zuerst das symmetrische Parvolin aus Propylaldehyd dargestellt werden. Wird diese bei 185 bis 187° siedende Base der Reduction mit metallischem Natrium in heisser, absolut alkoholischer Lösung unterworfen und das Reactionsproduct auf die gleiche Weise wie oben angegeben gereinigt, so erhält man eine anfangs zwischen 163 bis 168° siedende Flüssigkeit, welche nach mehrmaliger Destillation über Natrium von 165 bis 167° unter 725 mm Druck übergeht.

Bei der Elementaranalyse gelangte man zu Werthen, welche genügend auf das Hexahydrür stimmten.

0,1291 gr Base gaben 0,3609 gr CO_2 und 0,1501 gr H_2O.

	Berechnet für $C_9H_{19}N$	Gefunden
C	76,59 pct.	76,20 pct.
H	13.40 »	12.91 »

Parvolin verlangt 80.0 pC. C und 9,6 pC. H. und es ist somit hier wie auch beim Copellidin, die kleine Differenz im Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt nur durch die Anwesenheit von etwas Wasser zu erklären.

Das *Platinsalz*, $(C_9H_{19}N)_2H_2PtCl_6$, auf die übliche Weise erhalten, krystallisirt erst nach einigem Stehen in orangefarbenen Prismen, zum Unterschiede des sofort ausfallenden Parvolinplatinchlorids.

0,1036 gr bei 115° getrocknete Substanz gaben 0.0292 gr Pt.

	Berechnet für $(C_9H_{19}N)_2H_2PtCl_6$	Gefunden
Pt	28,38 pct.	28,18 pct.

Das *Dichromat*, $(C_9H_{19}N)_2H_2Cr_2O_7$, krystallisirt aus der salzsauren Lösung der Base nach dem Versetzen mit Kaliumdichromat in centimeterlangen, meist eigenthümlich verzweigten Prismen.

0,1030 gr gaben 0,0318 gr Cr_2O_3.

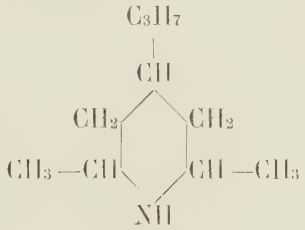
	Berechnet für $(C_9H_{19}N)_2H_2Cr_2O_7$	Gefunden
Cr	20,95 pct.	20,92 pct.

Die alkoholische Lösung des Parpevolin giebt mit vielen Metallsalzen Niederschläge. Die Metallsalze der Schwefelammoniumgruppe geben zum Unterschied von Parvolin, bei welchem nur durch Zinksulfat ein starker voluminöser Niederschlag entsteht, sofort dicke gelatinöse Fällungen; so das Cobaltnitrat eine blaugrüne, Nickelsulfat eine weissgrüne und Eisenchlorid eine rothbraune im Ueberschuss von Eisenchlorid lösliche Fällung. Bleiacetat giebt einen geringen, Quecksilberchlorid einen starken weissen, Kupfersulfat einen gelatinösen blauen Niederschlag. Durch Mercuronitrat wird hier im Gegensatz zum nichtfällenden Parvolin, wahr-

scheinlich unter gleichzeitiger Reduction, ein braunschwarzer, durch Silbernitrat ein gelbbrauner Niederschlag erzeugt.

Symmetrisches Propyllupetidin,

$C_3H_7 . C_5H_7(CH_3)_2 . NH$



Propyllutidin geht unter denselben Bedingungen wie Collidin in das Piperidinderivat $C_{10}H_{21}N$ über. Die aus dem Chlorhydrat frei gemachte und durch Destillation gereinigte Base wurde als ein farbloses, bei 178 bis 183° unter 718,4 mm Druck siedendes Oel von nicht unangenehmem Geruch erhalten, welches wegen der geringen zu Gebot stehenden Menge nicht weiter gereinigt wurde.

0,0987 gr. gaben bei der Verbrennung 0,2784 gr CO_2 und 0,1220 gr H_2O.

	Berechnet für $C_{10}H_{21}N$	Gefunden
C	77,41 pct.	76,82 pct.
H	13,54 »	13,74 »

Das *Platinsalz*, $(C_{10}H_{21}N)_2H_2PtCl_6$, bildet lanzettartige, sternförmig gruppirte orangefarbene Krystalle vom Schmelzpunkt 197°.

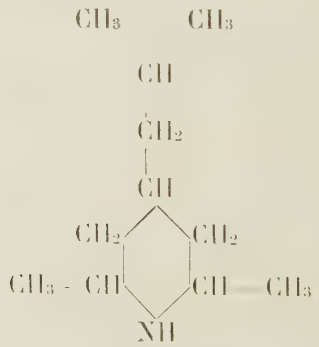
0,1349 gr Substanz gaben 0,0366 gr Pt.

	Berechnet für $(C_{10}H_{21}N)_2H_2PtCl_6$	Gefunden
Pt	27,28 pct.	27,12 pct.

Das Propyllupetidin ist in Wasser wenig löslich; die alkoholische Lösung giebt mit einigen Metallsalzen charakteristische Niederschläge. Mercurichlorid, Zinksulfat und Aluminiumsulfat erzeugen eine weisse, Kupfersulfat eine grünblaue voluminöse im Ueberschuss unlösliche Fällung; Mercuronitrat und Silbernitrat hingegen braunschwarze Niederschläge. Während Mangansulfat und Eisenchlorid durch Propyllutidin nicht, beziehungsweise ganz unvollständig gefällt wird, erzeugt Eisenchlorid mit Propyllupetidin einen voluminösen rothbraunen und Mangansulfat einen gelatinösen gelblichen Niederschlag.

Symmetrisches Isobutyllupetidin,

$(CH_3)_2CHCH_2.C_5H_7(CH_3)_2.NH$



Das Isobutyllutidin vom Siedepunkt 212°, die Pyridinbase aus Valeral, ergab bei der Reduction mit

Natrium auf die übliche Weise eine zwischen 198 und 202° übergehende Flüssigkeit. Die Analyse der über Natrium destillirten Base stimmte zwar annähernd auf das Piperidin, deutete aber in Folge eines geringen Mehrgehaltes an Kohlenstoff auf die Anwesenheit von etwas unveränderter Pyridinbase hin.

0,1384 gr Substanz gaben 0,3917 gr CO_2 und 0,1658 gr H_2O.

	Berechnet für Isobutyllupetidin $C_{11}H_{23}N$	Gefunden
C	76,74 pct.	77,10 pct.
H	13,60 »	13,31 »

Isobutyllutidin $C_{11}H_{17}N$ verlangt 80,98 pC. C und 10,41 pC. H.

Es wurde daher diese Base, welche auch bei der Billigkeit des Valerals leicht in grösserer Menge erhalten werden konnte, zur Reinigung nach Königs[1]) und Ladenburg[2]) mittelst Salzsäure und Kaliumnitrit in die Nitrosoverbindung übergeführt, letztere mit Aether der sauren Flüssigkeit entzogen und alsdann durch Salzsäuregas in die ursprüngliche Base zurückverwandelt; mit Kalilauge abgeschieden und über Natrium destillirt bildet das nunmehr reine Isobutyllupetidin eine entfernt piperidinartig riechende Flüssigkeit vom Siedepunkt 196 bis 198° bei 720 mm Druck.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 14, 1856.

[2]) Daselbst 17, 156, 513.

0,1452 gr Substanz gaben 0,4065 gr CO_2 und 0,1782 gr H_2O.

	Berechnet für $C_{11}H_{23}N$	Gefunden
C	76,74 pct.	76,34 pct.
H	13,60 »	13,63 »

Das Chlorhydrat und Bromhydrat krystallisiren in Prismen, zum Unterschied der nicht krystallisirbaren Salze der betreffenden Pyridinbase, während umgekehrt das Platinsalz und Dichromat ölige Producte gaben, die sich nicht zur Analyse eigneten.

Das *Chlorhydrat* $(C_{11}H_{23}N)HCl$ schmilzt bei 184° und ist leicht löslich in Wasser und in Alkohol.

0,1610 gr Substanz gaben 0,1127 gr AgCl, entsprechend 0,0279 gr Cl.

	Berechnet für $(C_{11}H_{23}N)HCl$	Gefunden
Cl	17,27 pct.	17,39 pct.

Das *Bromhydrat*, $(C_{11}H_{23}N)HBr$, ist ebenfalls leicht löslich in Wasser und Alkohol.

0,0846 gr gaben 0,0608 gr AgBr und 0,0017 gr Ag, entsprechend 0,0272 gr Br.

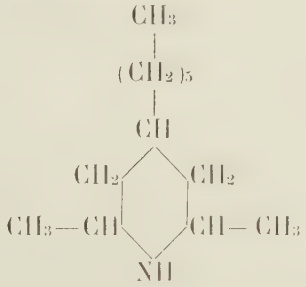
	Berechnet für $(C_{11}H_{23}N)HBr$	Gefunden
Br	32,00 pct.	32,15 pct.

Das Isobutyllupetidin ist in Wasser noch weniger löslich als die niederen Homologen. Während die Lösung des Isobutyllutidins keine Fällungen, sondern höchstens Trübungen mit Metallsalzen giebt, erhält man

mit dem Hexahydroproduct grösstentheils sehr charakteristische reichliche Niederschläge der betreffenden Hydrate. So giebt Zinksulfat einen gelatinösen weissen, Cobaltnitrat einen grünblauen, Kupfersulfat einen blauen, Nickelsulfat einen weissgrünen Niederschlag, welch letzterer unter dem Mikroscop als ein Haufwerk von Krystallschuppen erkannt wird. Eisenchlorid giebt eine rothbraune, Bleiacetat eine gelbbraune Fällung, welche beide im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich sind. Mercurichlorid giebt einen reichlichen, weissen Niederschlag, welcher in heissem Wasser löslich ist, Mercuronitrat und Silbernitrat die gewöhnlichen braunschwarzen, im Ueberschuss unlöslichen Fällungen.

Symmetrisches Hexyllupetidin,

$C_6H_{13} . C_5H_7(CH_3)_2 . NH$



Durch Reduction des aus Oenanthol gewonnenen Hexyllutidins erhält man als Piperidinbase ein farbloses Oel von nicht unangenehmem, aber immer noch deutlich an Piperidin erinnernden Geruch; dasselbe fluorescirt nicht wie das zugehörige Pyridin und siedet unter 715 mm Druck bei 239 bis 242°. Die über Natrium destillirte Base ergab bei der Verbrennung folgende Resultate:

0,1651 gr gaben 0,4773 gr CO_2 und 0,1999 gr H_2O.

	Berechnet für $C_{13}H_{27}N$	Gefunden
C	78,67 pct.	78,85 pct.
H	13,70 »	13,38 »

Es enthielt also wahrscheinlich auch noch geringe Mengen von Hexyllutidin. Zum Unterschiede von dem letzteren bildet das Piperidin ein öliges Platinsalz und Dichromat; hingegen ein gut krystallisirtes

Chlorhydrat, $(C_{16}H_{27}N)HCl$, welches beim Eindampfen der Lösung der Base in Salzsäure in langen weissen, in Wasser sehr schwer löslichen Prismen ausfällt und sich hierdurch sehr scharf von dem zerfliesslichen Salze der Pyridinbase unterscheidet.

Die Analyse des lufttrockenen Salzes ergab:

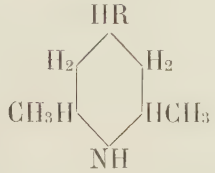
0,1078 gr gaben 0,0595 gr AgCl und 0,0050 gr Ag, entsprechend 0,0163 gr Cl.

	Berechnet für $(C_{13}H_{27}N)HCl$	Gefunden
Cl	15,20 pct.	15,12 pct.

Hexyllupetidin löst sich in Wasser nur Spurenweise, leicht dagegen in verdünntem Alkohol. Eine solche verdünnt alkoholische Lösung von Hexyllupetidin erzeugt mit Metallsalzen meistens keine Fällungen, sondern nur Trübungen. Jedoch giebt Mercurichlorid eine dicke, weisse Fällung, jedenfalls ein Quecksilberdoppelsalz, und Mercuronitrat den bei allen diesen Piperidinbasen beobachteten braunschwarzen Niederschlag.

III.

Physiologische Wirkungsweise der synthetischen Piperidine der Formel



Bekanntlich sind die Piperidinbasen relativ starke Gifte von der specifischen, mehr oder minder modificirten Wirkungsart des Coniins selbst, was besonders mehrere auf Veranlassung von Prof. Ladenburg durch Prof. Falck in Kiel durchgeführten Versuche bewiesen [1]).

Ueber die Wirkungsweise einer ganzen homologen Reihe derartig physiologisch activer Basen liegen jedoch noch keine Untersuchungen vor, weil es bisher eben an einer solchen Reihe gefehlt hat. Da man sich aber gerade nur auf diesem Wege einen genauern Einblick über die Abhängigkeit und die Veränderung der specifischen Wirkung von derjenigen des Moleculargewichtes und der chemischen Constitution verschaffen kann, so ist die von mir hauptsächlich zu diesem Zwecke hergestellte Piperidinreihe mit Einschluss des $\alpha\alpha'$-Lupetidins auf Veranlassung von Prof. Hantzsch im physiologischen Institut des Herrn Prof. Gaule in

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 17, 1618.

Zürich durch Herrn Gürber in oben angedeuteter Richtung untersucht worden [1]). Die hierbei erhaltenen Resultate sind chemisch und physiologisch höchst interessant. Hiernach hat, wie wir mit Zustimmung der Herren Gaule und Gürber mittheilen, die Zunahme des Moleculargewichts bei analoger Constitution folgende, unerwartet intensive Wirkungsänderungen zur Folge.

1) *Zunahme der Giftigkeit* im Allgemeinen; dieselbe äussert sich zuerst in einer rapiden, anfangs bis 50 pC. betragenden Abnahme der letalen Minimaldose (von 0,02 gr für Lupetidin sinkt sie auf 0,01 gr für Methyllupetidin, auf 0,005 gr für Aethyllupetidin und schliesslich auf 0,002 gr für Propyllupetidin).

Beim Propyllupetidin scheint allerdings, entsprechend dem Minimum der Dose, das Maximum der Giftigkeit zu liegen; denn es nehmen die letalen Minimaldosen von nun an nicht mehr ab, sondern scheinen eher etwas grösser zu werden. Diese Zunahme ist indess erstens so gering, dass sie auf Zufälligkeiten zurückgeführt werden könnte und zweitens muss hervorgehoben werden, dass die Vergiftungssymptome selbst gerade bei den höchst molecularen Basen viel intensiver hervortreten und viel rascher zum Tode führen.

2) Die bei all diesen Basen auftretenden *Lähmungserscheinungen* werden vom Moleculargewicht eigenthümlich beeinflusst: *mit steigender Moleculargrösse nehmen die anfangs überwiegenden peripheren Läh-*

[1]) Die betreffende Arbeit wird demnächst im Archiv für Anatomie und Physiologie veröffentlicht werden.

mungserscheinungen allmählich ab, die centralen Lähmungserscheinungen zu. So z. B. wirkt das Lupetidin hauptsächlich peripher, das Propyllupetidin gleichwerthig peripher und central und das Hexyllupetidin nur central. Wahrscheinlich wird das Anfangsglied selbst, das Piperidin, noch stärker überwiegend periphere Lähmungserscheinungen hervorrufen.

3) Sehr merkwürdig, obgleich vorwiegend vom physiologisch chemischen Standpunkt, ist die durch die Piperidine hervorgerufene *Degeneration der rothen Blutkörperchen* in der Leber; in denselben zeigen sich, scheinbar als Löcher, ovale Tropfen, die mit einer noch unbekannten, jedenfalls nicht aus Fett bestehenden Flüssigkeit erfüllt sind. Auch hier äussert das Moleculargewicht seinen Einfluss: An Zahl und Grösse nehmen diese Löcher mit dem Moleculargewicht ab und sind bei der Hexylbase verschwunden.

Das genauere Resultat dieser Untersuchung findet sich in der Tabelle S. 36 zusammengestellt.

Auch das verwandte Coniin (actives α-Propylpiperidin) wirkt ganz ähnlich den Lupetidinen. Es bildet in den Blutkörperchen ebenfalls Vacuolen und bewirkt, obgleich die Minimaltödtungsdosen noch nicht genau bestimmt sind, jedenfalls auch analoge, indess anscheinend schwächere Lähmungserscheinungen.

Name und Formel	Letale Minimaldose	Einfluss auf das Nervensystem	Einfluss auf das Blut
Lupetidin $H(\gamma)C_7H_{14}N$	0,02 gr für einen Frosch von 45 gr.	Lähmungen hauptsächlich peripher, theilweise auch central.	Maximales Auftreten von Löchern in den rothen Blutkörperchen.
Copellidin $CH_3(\gamma)C_7H_{14}N$	0,01 gr für einen Frosch von 43 gr.	Verhältniss zwischen peripher und centrater Lähmung noch nicht ermittelt, erstere wahrscheinlich bedeutend vorwiegend.	Sehr grosse Zahl von Löchern in den Blutkörperchen.
Parpevolin $C_2H_5(\gamma)C_7H_{14}N$	0,005 gr für einen Frosch von 40 gr.	Deutlich centrale und periphere Lähmung, letztere vielleicht noch etwas vorwiegend.	Beträchtliche Zahl mittelgrosser Löcher in den Blutkörperchen.
Propyllupetidin $C_3H_7(\gamma)C_7H_{11}N$	0,002 gr für einen Frosch von 43 gr.	Gleichwerthig centrale und periphere Lähmungen.	Zwei bis drei kleinere Löcher in der Hälfte der Blutkörperchen.
Isobutyllupetidin $C_4H_9(\gamma)C_7H_{14}N$	0,003 gr für einen Frosch von 50 gr.	Lähmungen ausgesprochen mehr central als peripher.	Wenige und kleine Löcher in den Blutkörperchen.
Hexyllupetidin $C_6H_{13}(\gamma)C_7H_{14}N$	0,004 gr tödtliche Dosis für einen Frosch von 45 gr.	Lähmungen nur central.	Keine Löcher in den Blutkörperchen, aber dennoch bedeutender Einfluss auf das Circulationssystem.

Zusammenfassung.

1) Durch Einwirkung von Acetessigester und Ammoniak auf Normal-Propylaldehyd kommt man zum n-Propyllutidinhydrodicarbonsäureäther, welcher mit salpetriger Säure behandelt in den n-Proyllutidindicarbonsäureäther übergeht. Durch Verseifen desselben mit alkoholischem Kali erhält man die n-Propyllutidindicarbonsäure, beziehungsweise deren Kalisalz, welches durch trockene Destillation mit Kalk unter Kohlensäureabspaltung in das Normal-Propyllutidin übergeführt wird.

2) Bei der Condensation von Acetessigester, Ammoniak und Oenanthol erhält man den Hexyllutidinhydrodicarbonsäureäther, welcher in heisser alkoholischer Lösung durch salpetrige Säure zum Hexyllutidindicarbonsäureäther oxydirt wird. Bei der Verseifung mit alkoholischem Kali erhält man das Kalisalz der Hexyllutidindicarbonsäure, aus welchem bei der Destillation mit Kalk das Hexyllutidin resultirt.

3) Die theils schon bekannten, theils von mir dargestellten synthetischen Trialkylpyridine: Das Collidin, Parvolin, n-Propyllutidin, Isobutyllutidin und Hexyllutidin wurden mit Natrium in heisser, absolut alkoholischer Lösung in die entsprechenden Hexahydroprodukte = Piperidine übergeführt.

4) Die physiologische Untersuchung oben genannter Basen ergab einen interessanten Einblick über die

Abhängigkeit der specifischen Wirkungen vom Moleculargewicht bei analoger Constitution.

a) Anfangs rapide Abnahme der Minimaldose.

b) Ebenfalls mit Zunahme des Moleculargewichtes, Zunahme der centralen und Abnahme der peripheren Lähmungen.

c) Bei niederem Moleculargewicht Auftreten grosser Löcher in den Blutkörperchen; Abnahme an Zahl und Grösse mit Zunahme des Moleculargewichtes.

Folgende Verbindungen wurden analysirt:

n-Propyllutidinhydrodicarbonsäureäther.
n-Propyllutidindicarbonsäureäther, Platinsalz.
n-Propyllutidindicarbonsäure.
n-Propyllutidin, Platindoppelsalz.
n-Hexyllutidinhydrodicarbonsäureäther.
n-Hexyllutidindicarbonsäureäther, Platindoppelsalz.
n-Hexyllutidindicarbonsaures Blei.
n-Hexyllutidin, Platindoppelsalz, Silberverbindung, Ferrocyanwasserstoffsaures Salz.

Copellidin, Chlorhydrat, Bromhydrat.
Parpevolin, Platinsalz, Dichromat.
Propyllupetidin, Platinsalz.
Isobutyllupetidin, Chlorhydrat, Bromhydrat.
Hexyllupetidin, Chlorhydrat.